



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Kombinierte Angiogenese-/Vaskulogenese-Inhibition und Radiotherapie

Riesterer, O

Abstract: Im folgenden Artikel wird die Interaktion von Inhibitoren der Angiogenese oder Vaskulogenese in Kombination mit Radiotherapie vorgestellt und anhand des jeweiligen Interaktionsmechanismus aufgezeigt, wie diese Substanzen in klinische Studien zusammen mit Radiotherapie integriert werden können. Besonders wird dabei auf einen neuen Therapieansatz eingegangen: die ergänzende (adjuvante) Gabe von Angiogenese- oder Vaskulogenese-Inhibitoren nach Abschluss der fraktionierten Radiotherapie.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-55989>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Riesterer, O (2011). Kombinierte Angiogenese-/Vaskulogenese-Inhibition und Radiotherapie. *Leading Opinions. Hämatologie Onkologie*, (3):46-49.

SAMO-Fortbildung

Kombinierte Angiogenese-/Vaskulogenese-Inhibition und Radiotherapie

Im folgenden Artikel wird die Interaktion von Inhibitoren der Angiogenese oder Vaskulogenese in Kombination mit Radiotherapie vorgestellt und anhand des jeweiligen Interaktionsmechanismus aufgezeigt, wie diese Substanzen in klinische Studien zusammen mit Radiotherapie integriert werden können. Besonders wird dabei auf einen neuen Therapieansatz eingegangen: die ergänzende (adjuvante) Gabe von Angiogenese- oder Vaskulogenese-Inhibitoren nach Abschluss der fraktionierten Radiotherapie.

Endothelzellen als therapeutisches Ziel einer kombinierten Behandlung

Bei der homogenen Radiotherapie (RT) von malignen Tumoren werden Tumorzellen und Tumorendothelzellen gleichermassen bestrahlt und abgetötet. Die Kombination von RT und Angiogenese-Inhibitor (AI) hat die Interaktion beider Therapieformen auf der Ebene der Endothelzellen und des Tumormilieus zum Ziel und versucht, diese therapeutisch zu nutzen. Tumorendothelzellen haben ähnlich wie Tumorzellen eine hohe Proliferationsrate, wodurch sie empfindlich für die DNA-schädigende Wirkung von ionisierenden Strahlen werden. Im Gegensatz zu Tumorzellen sind sie genetisch stabil und deshalb weniger anfällig für radioresistenzinduzierende Mutationen. Es wurde sogar die Hypothese aufgestellt, dass die Apoptose von Tumorendothelzellen für das Ansprechen von humanen Tumoren auf die Radiotherapie mitentscheidend ist. In einer präklinischen Studie wurden menschliche Melanom- und Fibrosar-

kom-Tumorzellen in Asmase-(+/+)- (Asmase = saure Sphingomyelinase) und Asmase-(-/-)-Mäuse implantiert und die daraus entstandenen Tumore wurden bestrahlt. Die Expression von Asmase ist eine notwendige Voraussetzung für die Apoptose von Endothelzellen. Interessanterweise sprachen in diesem Modell nur die Tumore in Asmase-(+/+)-Mäusen gut auf die Radiotherapie an. Dieses Ergebnis legt nahe, dass das Ansprechen der Endothelzellen mitentscheidend

der Tumorendothelzelle als auch auf der Ebene des Tumormilieus. Ein gutes Beispiel dafür ist die Interaktion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und seines Rezeptors (VEGFR) mit der RT (Abb. 1). Die RT erhöht die VEGF-Expression und -Sekretion von Tumorzellen;² und VEGF als natürlicher Ligand des VEGF-Rezeptors auf Endothelzellen führt zu einer Aktivierung des Phosphatidylinositol-3'-Kinase(PI3K)/Akt-

Signaltransduktionsweges in Endothelzellen. Inhibition dieses Signaltransduktionsweges in Kombination mit RT verstärkt die RT-induzierte Apoptose der Endothelzellen.³ Ionisierende Strahlung führt ausserdem zu einer Autophosphorylierung des VEGF-Rezeptors auf Endothelzellen mit ähnlichem Signaleffekt wie die Aktivierung des Rezeptors durch den natürlichen Liganden.⁴

Dieses Modell der Interaktion auf der Ebene der Tumorendothelzelle unterstützt die therapeutische Strategie der konkomitierenden Gabe von AI und RT. Dementsprechend konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass die



O Riesterer, Zürich: „Die Kombination von AI und RT ist eine vielversprechende Therapiekombination, basierend auf der biologischen Interaktion beider Therapieformen auf der Ebene der Tumorendothelzelle und des Tumormilieus. Präklinische Daten unterstützen vor allem die Kombination von RT mit konkomitierender und/oder adjuvanter Verabreichung von AI.“

dend ist für das Tumoransprechen auf die Radiotherapie,¹ und es unterstützt neue Therapiestrategien, die eine Kombination von RT und AI beinhalten.

Interaktion von Angiogenese-Inhibitor und Radiotherapie

Angiogenese-Inhibitoren und Radiotherapie interagieren sowohl auf der Ebene

konkomitierende Gabe von VEGFR-2-Tyrosinkinase-Inhibitoren⁵ oder Antikörpern gegen VEGFR² in Kombination mit fraktionierter Radiotherapie die RT-induzierte Tumorkontrolle und Wachstumshemmung verstärkten.

Ein Argument gegen die klinische Testung von RT in Kombination mit AI ist die Befürchtung, dass Angiogenese-Inhibition die Tumorphypoxie verstärken und dadurch eine Radioresistenz des bestrahlten Tumors induzieren könnte. Präklinische Studien zeigen, dass AI eine vorübergehende „Normalisierung“ der aberranten Tumorangiogenese und dadurch zumindest vorübergehend eine Verbesserung der Tumoroxygenierung bewirken können. Wenn die Radiotherapie in diesem Fenster der Normalisierung erfolgt, verbessert dies das Tumorsprechen.⁶ Daten aus unserem eigenen Labor in Zürich zeigen, dass das Risiko für eine Erhöhung der Hypoxie durch AI zwar existiert. Diese durch AI verstärkte Hypoxie wird durch die konkomitierende Bestrahlung jedoch aufgehoben. Der zugrunde liegende Mechanismus ist wahrscheinlich eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs im Tumor durch Reduktion der Tumorzellen nach RT.^{7, 8}

Biologie des bestrahlten Tumorbetts als therapeutisches Ziel

Eine wichtige Frage ist die optimale Sequenz von AI und RT. Es wurde vielfach gezeigt, dass die konkomitierende Gabe von AI radiosensibilisierend wirkt, basierend auf der Interaktion beider Therapieformen auf der Ebene der Endothelzelle. Neuere Studien zeigen nun, dass auch die ergänzende (adjuvante) Therapie mit AI nach Abschluss der fraktionierten Radiotherapie eine gute Wirksamkeit besitzt, basierend auf der Biologie des bestrahlten Tumormilieus. Bereits zu Beginn des letzten

Jahrhunderts, in den Anfängen der Radiobiologie, konnte gezeigt werden, dass Maustumore, die in bestrahltes Gewebe implantiert werden, eine geringere Wachstumsrate aufweisen als dieselben Tumore in nicht bestrahltem Gewebe.⁹ Der Effekt einer Wachstumshemmung durch bestrahltes Tumormilieu wird in der Radiobiologie Tumorbetteffekt genannt.¹⁰ Als zugrunde liegende Biolo-

xisch.^{11, 12} In einem Modell von humanen Kopf/Hals-Plattenepithelkarzinomen (FaDu), die in Nacktmäuse zehn Tage nach Bestrahlung des Tumorbetts implantiert wurden, induzierte die Therapie mit dem VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor PTK787/ZK222584 eine deutlich potentere Wachstumshemmung als gegen dieselben Xenotransplantate, die in nicht bestrahltes Gewebe implantiert waren.¹³ In einer korrelativen Biomarkeranalyse fanden die Autoren eine erhöhte Expression von VEGF und VEGFR in Tumoren, die in vorbestrahltes Gewebe implantiert wurden. Eine mögliche Erklärung ist eine proangiogenetische Stressantwort des Tumors auf vermehrte Tumorphypoxie (Abb. 2). Wichtig für das Design von klinischen Studien ist die Beobachtung, dass der Tumorbetteffekt, also die Schädigung der Vaskulatur im bestrahlten Gebiet, lange Zeit anhält, z.B. mehr als 200 Tage nach Be-

strahlung in Mausmodellen.¹² Entsprechend konnte in einer präklinischen Studie gezeigt werden, dass Lokalrezidive, die nach Radiotherapie von humanen Tumor-Xenotransplantaten auftreten, empfindlicher sind gegenüber der Therapie mit Anti-VEGFR-Antikörpern als der nicht bestrahlte Primärtumor.¹⁴

Ein ebenfalls neues und vielversprechendes Konzept ist die Inhibition der Tumurvaskulogenese in Kombination mit RT. Tumurvaskulogenese ist die De-novo-Bildung von Tumurvaskulatur durch Einwanderung von vaskulären Vorläuferzellen aus dem Knochenmark; im Gegensatz zur Tumorangiogenese, die durch Gefäßneubildung aus vorbestehenden Gefäßen (z.B. „sprouting“) erfolgt. Dieses Konzept der Vaskulogenese als therapeutisches Ziel nach der Radiotherapie geht davon aus, dass nach radikaler Radiotherapie die Tumurvaskulatur weitgehend zerstört ist

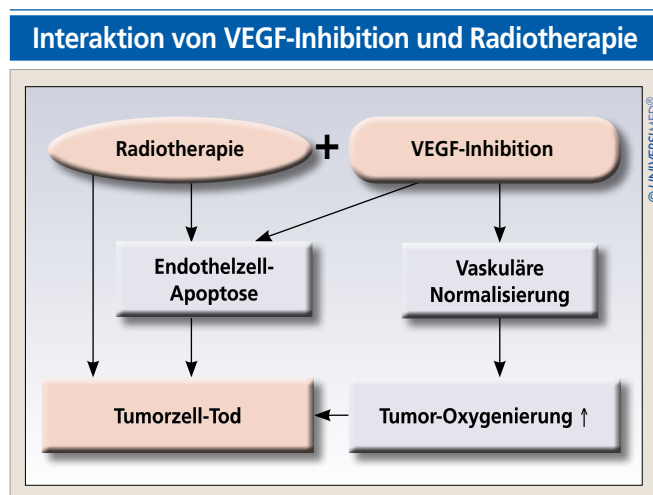


Abb.1: Interaktion von VEGF-Inhibition und Radiotherapie auf der Ebene der Tumorzelle und des Tumormilieus



und die Neuentstehung der Tumervaskulatur und damit die Versorgung von residuellen Tumorzellen mit Nährstoffen und Sauerstoff von ausserhalb des bestrahlten Tumorbetts erfolgen müssen. Tumervaskulogenese wird durch Sekretion von SDF-1 (stromal derived factor-1) von Stromazellen im bestrahlten Tumorbett induziert. SDF-1 bindet an den CXCR4-Rezeptor auf Myeloidzellen und lockt diese in das bestrahlte Tumorbett (Abb. 2).¹⁵

Eine Forschungsgruppe der Universität Stanford konnte zeigen, dass das Tumorstromawachstum in bestrahltem Milieu von der Einwanderung von MMP9/CD11b-positiven Myelomonocyten abhängt. In einem faszinierenden Modell von MMP9-positiven versus MMP9-Knock-out-Mäusen wurde das Tumorstromawachstum in bestrahltem Milieu in MMP9-Knock-out-Mäusen komplett inhibiert, wohingegen es nach Implantation von MMP9-Wildtyp-Knochenmark in diese Mäuse wieder hergestellt wurde.¹⁶ Des Weiteren konnte die gleiche Forschungsgruppe zeigen, dass AMD3100, ein kleiner molekularer Inhibitor der SDF-1/CXCR4-Interaktion, zu einem weitaus dramatischeren Tumoran-sprechen von orthotopen humanen U251-Glioblastom-Xenotransplantaten führt, wenn die Substanz adjuvant nach RT gegeben wird, im Vergleich zur konkomitierenden Anwendung (Abb. 2).¹⁵ Interessanterweise war AMD3100 in diesem Tumormodell deutlich potenter als der Anti-VEGFR-2-Antikörper DC101 bei adjuvanter Verabreichung nach RT.

Von allen molekulargerichteten Substanzen hat in der Klinik bisher der monoklonale Antikörper gegen den epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), Cetuximab, in Kombination mit Radiotherapie die grösste Wirkung gezeigt. In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf/Hals-Tumoren wurden durch die Kombination aus RT und Ce-

tuximab die RT-induzierte 5-Jahres-Tumorkontrolle und das 5-Jahres-Gesamtüberleben um 10% verbessert.^{17, 18} In dieser Studie wurde Cetuximab nur konkomitierend, also während der 7-wöchigen Radiotherapie, gegeben und zusammen mit der Radiotherapie gestoppt. Neuere präklinische Daten zeigen nun, dass auch die Erhaltungstherapie mit Cetuximab nach Abschluss der Radiotherapie biologisch wirksam und effektiv ist. In einem sog. Tumor Cure Assay mit in Mäuse implantierten humanen A431-Tumoren wurde die definitive Tumorkontrolle einer fraktionierten Radiotherapie von 14 Sitzungen um den Faktor 1,8 verbessert, wenn Cetuximab in Form von 3 Injektionen konkomitierend

bestrahltem Milieu eine 10-fach stärkere Wachstumschöpfung als gegen dieselben Tumore in nicht bestrahltem Milieu.²⁰ Auf funktionaler Ebene korrelierte die in vivo beobachtete Wachstumschöpfung mit einem verstärkten antiproliferativen Effekt von Cetuximab sowie mit Antagonisierung der erhöhten VEGF- und EGFR-Expression von Tumorzellen in bestrahltem Tumormilieu. Cetuximab inhibiert die distal der EGFR-Signalkaskade gelegene Expression von VEGF und bewirkt Internalisierung und Abbau von EGFR. Abgeleitet von diesen präklinischen Studien wird die Cetuximab-Erhaltungstherapie nach Radiotherapie aktuell in verschiedenen Phase-II- und -III-Studien in verschiedenen Tumorentitäten untersucht.

Biologie des bestrahlten Tumormilieus

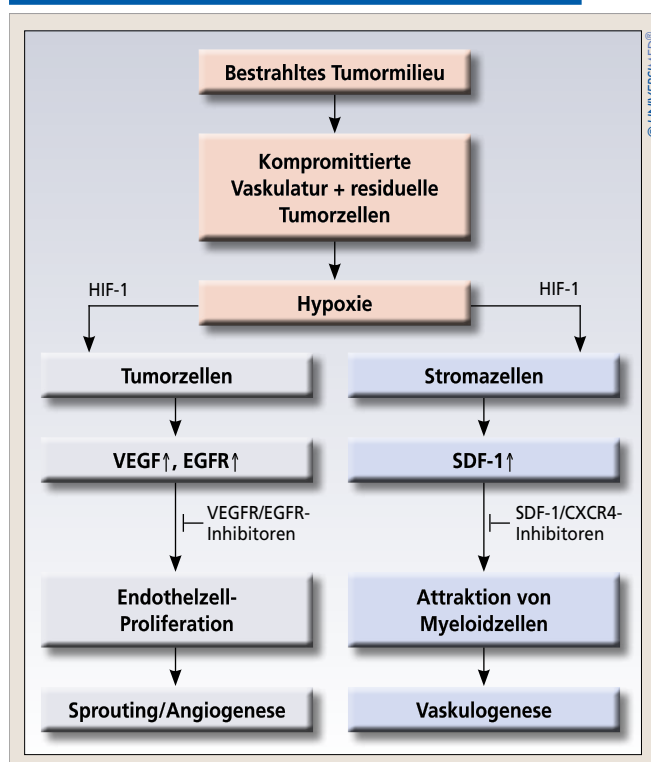


Abb. 2: Biologie des bestrahlten Tumormilieus als Rationale für die ergänzende (adjuvante) Therapie mit Angiogenese-Inhibitor und/oder Vaskulogenese-Inhibitor nach Abschluss der fraktionierten Radiotherapie

tuximab verabreicht wurde, und um den Faktor 2,7, wenn zusätzliche 3 Injektionen von Cetuximab nach Abschluss der Radiotherapie verabreicht wurden.¹⁹ Eine im Anschluss durchgeführte Studie untersuchte den Effekt von Cetuximab gegen A431-Tumore in bestrahltem versus nicht bestrahltem Gewebe. Interessanterweise induzierte Cetuximab in diesem Modell gegen Tumore in be-

Kombination von AI und RT in klinischen Studien

Im April 2011 waren auf der Website des National Cancer Institute (www.cancer.gov) über 200 klinische Studien registriert, in denen verschiedene Klassen von Angiogenese-Inhibitoren mit RT bei verschiedenen Tumorentitäten in verschiedener Form kombiniert wurden. Bisher sind allerdings nur wenige Phase-I- oder -II-Studien zu diesem Thema publiziert worden. Dabei wurde zum Teil über eine unerwartet hohe Rate an Komplikationen berichtet. In einer Phase-II-Studie bei 29 Patienten mit „limited disease“ kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die mit einer Radiochemotherapie bestehend aus 4 Zyklen Irinotecan/Carboplatin plus 61Gy und konkomitierend Bevacizumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab behandelt wurden, traten in zwei Fällen im Verlauf unerwartet tracheobronchiale Fisteln auf.²¹

In einer Phase-II-Studie bei 82 Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen traten Ulzerationen und Blutungen im Bestrahlungsfeld auf, wenn der lokal fortgeschrittene Tumor in das Duodenum

infiltrierte.²² Diese Daten zeigen, dass eine sorgfältige Patientenselektion wichtig ist für das Design zukünftiger Studien. Eine möglicherweise erhöhte Toxizität bei der konkomitierenden Gabe von AI und RT unterstützt theoretisch die adjuvante Gabe von AI nach RT. In den letzten Jahren wurde für die Radiotherapie von Lungenkarzinomen und gastro-intestinalen Tumoren in vielen Zentren die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingeführt. Diese Technik erlaubt durch die Verwendung von multiplen intensitätsmodulierten RT-Feldern eine deutlich verbesserte Schonung des umliegenden Gewebes im Vergleich zur alten 3-D-konformalen Technik und damit eine spürbare Reduktion der RT-induzierten Akuttoxizität. In zukünftigen klinischen Studien sollte deshalb möglichst nur eine moderne hochkonformale RT-Technik wie die IMRT mit AI kombiniert werden.

Schlussfolgerung

Die Kombination von AI und RT ist eine vielversprechende Therapiekombination, basierend auf der biologischen Interaktion beider Therapieformen auf der Ebene der Tumorendothelzelle und des Tumormilieus. Präklinische Daten unterstützen vor allem die Kombination von RT mit konkomitierender und/oder adjuvanter Verabreichung von AI. Aufgrund der möglicherweise erhöhten Toxizität dieser Therapiekombination bei bestimmten Indikationen sollte in künftigen Studien eine sorgfältige Patientenauswahl erfolgen und eine moderne hochkonformale RT-Technik verwendet werden. Ein neuer und innovativer Therapieansatz ist die ergänzende (adjuvante) Therapie mit AI oder Vaskulogenese-Inhibitor nach Abschluss der Radiotherapie. Dieses Konzept wird durch präklinische Forschungsergebnisse unterstützt, die eine erhöhte biologische Wirksamkeit von Angiogenese- oder Vaskulogenese-Inhibitoren zeigen, wenn diese Substanzen im Anschluss an die RT gegeben werden, zur Therapie des residuellen Tumors bzw. der residuellen Tumervaskulatur in bestrahltem Tumormilieu.

Referenzen:

¹ Garcia-Barros, M, Paris, FC et al: Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; 300: 1155-1159

memo

Tumervaskulogenese ist die De-novo-Bildung von Tumervaskulatur durch Einwanderung von vaskulären Vorläuferzellen aus dem Knochenmark; im Gegensatz zur Tumoriangiogenese, die durch Gefäßneubildung aus vorbestehenden Gefässen (z.B. „sprouting“) erfolgt. Das Konzept der Vaskulogenese als therapeutisches Ziel nach der Radiotherapie geht davon aus, dass nach radikaler Radiotherapie die Tumervaskulatur weitgehend zerstört ist und die Neuentstehung der Tumervaskulatur und damit die Versorgung von residuellen Tumorzellen mit Nährstoffen und Sauerstoff von ausserhalb des bestrahlten Tumorbetts erfolgen müssen.

² Gorski, DH, Beckett, MA et al: Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59: 3374-3378

³ Edwards, E, Geng, L et al: Phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling in the response of vascular endothelium to ionizing radiation. *Cancer Res* 2002; 62: 4671-4677

⁴ Zingg, D, Riesterer O et al: Differential activation of the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt survival pathway by ionizing radiation in tumor and primary endothelial cells. *Cancer Res* 2004; 64: 5398-5406

⁵ Hess, C, Vuong, VI et al: Effect of VEGF receptor inhibitor PTK787/ZK222584 [correction of ZK222548] combined with ionizing radiation on endothelial cells and tumour growth. *Br J Cancer* 2001; 85: 2010-2016

⁶ Winkler, F, Kozin, SV et al: Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 2004; 6: 553-563

⁷ Oehler-Janne, C, Jochum, W, Riesterer, O et al: Hypoxia modulation and radiosensitization by the novel dual EGFR and VEGFR inhibitor AEE788 in spontaneous and related allograft tumor models. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2496-2504

⁸ Riesterer, O, Honer, M et al: Ionizing radiation antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3518-3524

⁹ Frankl, O, Kimball, CP: Ueber die Beeinflussung von Mause-Tumoren durch Röntgenstrahlen. *Wien Klin Wochenschr* 1914; 27: 1448-1450

¹⁰ Milas, L, Hunter, N, Peters LJ: The tumor bed effect: dependence of tumor take, growth rate, and metastasis on the time interval between irradiation and tumor cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 379-383

¹¹ Milas, L, Hirata, H et al: Effect of radiation-induced injury of tumor bed stroma on metastatic spread of murine sarcomas and carcinomas. *Cancer Res* 1988; 48: 2116-2120

¹² Milas, L, Hunter, N, Peters, LJ: Tumor bed effect-induced reduction of tumor radiocurability through the increase in hypoxic cell fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 139-142

¹³ Zips, D, Eicheler, W et al: Enhanced susceptibility of irradiated tumor vessels to vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibition. *Cancer Res* 2005; 65: 5374-5379

¹⁴ Kozin, SV, Winkler F et al: Human tumor xenografts recurring after radiotherapy are more sensitive to anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 treatment than treatment-naive tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 5076-5082

¹⁵ Kioi, M, Vogel, HG et al: Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 694-705

¹⁶ Ahn, GO, Brown, JM: Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells. *Cancer Cell* 2008; 13: 193-205

¹⁷ Bonner, JA, Harari, PM et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578

¹⁸ Bonner, JA, Harari, PM et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28

¹⁹ Milas, L, Fang, FM et al: Importance of maintenance therapy in C225-induced enhancement of tumor control by fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 568-572

²⁰ Riesterer, O, Mason, KA et al: Enhanced response to C225 of A431 tumor xenografts growing in irradiated tumor bed. *Radiother Oncol* 2009; 92: 383-387

²¹ Spigel, DR, Hainsworth, JD et al: Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 43-48

²² Crane, CH, Winter, K et al: Phase II study of bevacizumab with concurrent capecitabine and radiation followed by maintenance gemcitabine and bevacizumab for locally advanced pancreatic cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4096-4102

Autor:

Dr. med. Oliver Riesterer
Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Fax: +41(0)44/255 4547
Tel: +41(0)44/255 3748
E-Mail: oliver.riesterer@usz.ch
L0onk110300